

角膜生物力学测量方法及临床应用

许雅利¹, 邵雪丽¹, 金婉卿^{1,2}, 胡斌¹, 汤雪姣¹, 连燕^{1,2}

基金项目:温州市 2015 年公益性科技计划项目(No. Y20150253);浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划(No. 2017R413046)

作者单位:¹(325000)中国浙江省温州市,温州医科大学眼视光学院;²(325000)中国浙江省温州市,温州医科大学附属眼视光医院

作者简介:许雅利,在读本科生。

通讯作者:连燕,毕业于温州医科大学,博士,讲师,主治医师,美国角膜塑形协会资深会员,研究方向:儿童近视防控。 alian745@hotmail.com

收稿日期:2017-10-30 修回日期:2018-05-02

Progress of corneal biomechanical measurements and applications in clinic

Ya-Li Xu¹, Xue-Li Shao¹, Wan-Qing Jin^{1,2}, Bing Hu¹, Xue-Jiao Tang¹, Yan Lian^{1,2}

Foundation items: Wenzhou Commonweal Technology Project (No. Y20150253); The Xinmiao Talents Program of Zhejiang (No. 2017R413046)

¹School of Ophthalmology & Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China; ²Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan Lian. School of Ophthalmology & Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China; Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. alian745@hotmail.com

Received:2017-10-30 Accepted:2018-05-02

Abstract

• Cornea is an important part of human's refractive system. Corneal biomechanics plays an important role in corneal ectasia and related diseases. The corneal biomechanics measured *in vitro* and *in vivo* and its clinical application in system diseases and elastic corneal disease, glaucoma, myopic are reviewed in this literature summary.

• KEYWORDS: corneal biomechanics; intraocular pressure; myopia

Citation: Xu YL, Shao XL, Jin WQ, et al. Progress of corneal biomechanical measurements and applications in clinic. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(6):1055-1058

摘要

角膜是人眼球屈光系统的重要组成部分,角膜的生物材料性质确定了其在角膜扩张和相关疾病中发挥重要作用。本文对角膜生物力学的离体测量、在体测量方法进行了总结,并对角膜生物力学在系统性疾病、扩张性角膜病、青光眼、近视等眼科疾病中的特点与临床应用进行了回顾。

关键词:角膜生物力学;眼压;近视

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.17

引用:许雅利,邵雪丽,金婉卿,等.角膜生物力学测量方法及临床应用.国际眼科杂志 2018;18(6):1055-1058

0 引言

角膜是人眼球屈光系统的重要组成部分,其屈光力约占眼屈光系统 3/4 以上。角膜作为一种黏弹性材料,具有固体和黏性液体的双重特性^[1],其黏弹性表现为具有弹性模量、角膜滞后效应、剪切模量等特点^[2]。角膜的生物材料性质决定了其在角膜扩张和角膜相关疾病中发挥重要作用。近年来,关于角膜生物力学的研究成为眼科学的研究热点之一,更好地理解角膜生物力学性能将有助于屈光手术的改善、圆锥角膜的早期诊断、近视的监测等。

1 角膜的结构特征与生物力学特性

有研究认为角膜上皮细胞层和前弹力层对角膜生物力学影响较小,去除并不改变角膜力学属性,但也有研究认为角膜上皮可能对角膜生物力学性能产生一定的影响^[3-4]。后弹力层可以缓冲一定范围内眼压对于角膜形态的作用^[2]。基质层厚度约占角膜整体厚度的 90%,浅基质层具有更多的分支和交联^[5],在维持角膜的弹性及抵抗张力中发挥重要作用^[6]。

2 角膜生物力学测量方法

角膜生物力学测量方法包括离体测量和在体测量。由于检测设备的限制,传统测量使用的是离体测量方法,可确切获得角膜在施加不同压力状态下的力学属性反应,但是难以得到在体角膜生物力学参数,随着设备研发进展,目前临床上在体测量角膜生物力学已经实现。

2.1 离体测量 离体角膜轴向拉伸试验最早由 Sato 用于角膜生物力学特性的测量^[7],该方法将离体角膜切割成长条状并固定于轴向拉伸仪进行加载和拉伸试验,通过角膜形变获得应力与应变曲线、弹性模量、应力松弛等生物力学性能参数,但破坏了角膜的生理解剖结构,准确性欠佳^[8]。与轴向拉伸法相比,离体角膜膨胀法保持了角

膜组织结构的完整性,该方法模拟眼内压(intraocular pressure, IOP)的方式更接近角膜的生理状态,并通过角膜形变与压力的关系和“薄壳理论”公式计算推导出角膜组织的生物力学特性参数。离体角膜膨胀法是指通过膨胀试验测量 IOP,将其与角膜形变关系曲线通过反复迭代运算,优化角膜组织本构参量。该方法具有较好的精确性和可重复性,但实验过程中存在压力不易控制、加压过程中空气易进入液体而影响试验结果等缺点。近年来, Buzard 等提出通过全眼球膨胀试验测量角膜生理状态,该方法在保持角膜完整的状态下,将生理盐水经球后视神经注入离体眼球,以此模拟 IOP 变化,但操作繁琐^[9]。

2.2 在体测量 目前角膜生物力学在体测量最常用的设备为眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA)和可视化角膜生物力学分析仪(corneal visualization scheimpflug technology, Corvis ST)。

2.2.1 眼反应分析仪测量法 ORA 是一种新型非接触式喷气式眼压计,是目前临床常用的测量活体角膜生物力学性能的仪器。该仪器利用动态双向压平原理测量眼压,同时分析角膜滞后性(corneal hysteresis, CH)和角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)。其原理是通过脉冲气流使角膜发生两次压平,得到两次压平眼压值,两次压平眼压值之差即为角膜滞后量(CH),两次压平眼压值的平均值即 Goldmann 相关眼压值(IOPg),并进行矫正,得到角膜矫正眼压(IOPcc)^[10]。CRF 反映角膜受气流压迫产生形变时的阻力(包括黏性阻力和弹性阻力)累积效应。CH 反映角膜黏性阻力^[11]。有研究表明,CH、CRF 与中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)呈显著正相关关系^[12]。

2.2.2 可视化角膜生物力学分析仪测量法 ORA 能够有效分析评估 CRF 和 CH,但 CRF 和 CH 均为经验参数,尚未建立与经典生物力学参数间的关系,无法直接表明角膜生物力学特性^[12-13]。Corvis ST 作为一种新型的测量角膜生物力学性能的仪器,频率快,测量区域广,可获得多项角膜生物力学性能相关参数,这些参数具有较好的重复性和一致性,并可记录角膜形变全过程,具有较大的研究潜力,对圆锥角膜筛查、角膜交联手术效果评估、角膜屈光手术术式选择等有很好的参考价值^[14-15],也可用于某些特殊角膜疾病的辅助诊疗^[16]。Corvis ST 基于高频 Scheimpflug 照相机对角膜形变过程进行超高频拍照,客观地显示角膜形变及恢复过程,同时记录角膜形变幅度图、角膜压平长度图和角膜形变速率图,获得反应角膜生物力学特性的一系列参数^[17-18]。这些参数主要包括:(1)第一压平时间,即在空气脉冲作用下角膜中央从凸变平的时间;(2)第一压平长度,即在空气脉冲作用下角膜中央从凸变平的长度;(3)第一压平速度,即在空气脉冲作用下角膜顶点在中央角膜从凸变平的速度;(4)第二压平时间,即角膜从被压陷变凹恢复变平的时间;(5)第二压平长度,即角膜从被压陷变凹恢复变平的长度;(6)第二压平速度,即角膜从被压陷变凹恢复变平的速

度;(7)最大压陷时间,即角膜顶点自初始状态到发生最大变形的时间;(8)最大压陷两点峰间距离,即角膜顶点离初始状态最远时角膜发生形变的两个端点间的距离;(9)最大压陷曲率半径,即角膜顶点离初始状态最远时的曲率半径;(10)最大形变幅度,即角膜顶点离初始状态最远时角膜发生的形变幅度;(11)IOP;(12)CCT。

3 角膜生物力学的临床应用

3.1 角膜生物力学在全身性疾病及生理状态变化时期的应用 应用 ORA 检测发现,糖尿病患者 CRF 值更高^[19],圆锥角膜发病率较低^[20],而 21 三体综合征和 Leber 先天性黑矇等患者都表现出圆锥角膜的易感性^[3,21],但发病原因尚不明确。另有研究发现,女性在生理周期角膜生物力学的变化并不具有统计学差异^[22]。

3.2 角膜生物力学在眼科学中的应用

3.2.1 角膜生物力学在扩张性角膜疾病及屈光手术中的应用 角膜生物力学性能与角膜扩张密切相关:(1)生物力学性能确定了角膜组织发生扩张的能力,间接地决定了角膜在压力下的厚度;(2)角膜具有一定厚度,可以抵御一定程度的压力波动。研究表明,角膜生物力学参数与角膜厚度呈正相关,角膜越厚,其生物力学性能越强^[10]。研究发现,圆锥角膜、LASIK 术后患者 CH 均显著下降^[10,23]。对于扩张性角膜病变的治疗,目前临床上主要是进行角膜交联术^[24],即基于通过核黄素和氧自由基的生成原理,对角膜进行紫外线辐照,可产生角膜纤维交叉连接。角膜交联后刚度显著增加,有研究证明交联术能够阻止圆锥角膜的进展^[25]。

3.2.2 角膜生物力学在青光眼诊疗中的应用 精确测量 IOP 在青光眼的诊疗中至关重要。临床使用喷气式眼压计非接触式测量 IOP 是通过角膜获得的,设备喷出的气流使角膜变平坦时的压力被认为是 IOP^[26],但是单次压平获得的眼压值与角膜曲率、角膜厚度和生物力学特性有关,需要进行一系列矫正^[27]。研究发现,青光眼患者 CH 显著下降,且 CH 下降与青光眼视野损害进展相关^[28]。有研究对发生和未发生青光眼的近视患者的角膜生物力学特点进行比较,发现近视眼角膜生物性能降低,青光眼促使近视相关的角膜生物力学性能进一步降低^[29]。

3.2.3 角膜生物力学在近视防控方面的应用 对正常角膜及不同程度近视眼角膜进行生物力学测量,观察近视对角膜生物力学特性的影响,对评估近视进展具有较大的临床应用前景。眼轴增长是近视发生发展的一个重要因素^[30],其对角巩膜造成牵拉,从而引起角巩膜生物结构的变化^[31]。目前,关于眼轴、屈光度等与角膜生物力学性能的相关性研究结论并不一致^[32-33]。有研究认为,儿童屈光不正患者近视程度增加,表现为 IOP 升高和眼轴增长^[34],推测发育期儿童 IOP 偏高可能是近视进展和眼轴增长较快的原因之一。对伊朗近视成人进行的研究发现,角膜生物力学性能主要与角膜厚度呈正相关,而与等效球镜、年龄、性别等均无相关关系^[35]。也有研究比较了近视性屈光参差患者双眼角膜生物力学特点,认为

近视性屈光参差的双眼前角膜厚度、角膜曲率等影响角膜生物力学特性参数具有高度一致性,CRF 和 CH 主要与 CCT 呈正相关^[36]。有研究发现,眼压与近视屈光度呈正相关,而且中高度近视眼屈光度与 IOP 的关系更为明显^[37]。一项关于老年人群眼轴和角膜曲率对角膜生物力学影响的研究显示,眼轴长度与最大形变幅度、IOP、IOPcc 均呈线性正相关,与角膜厚度、第二压平长度均呈线性负相关^[38],提示眼轴可能是影响角膜生物力学特性的因素,眼轴越长,角膜越薄且越容易发生形变。

近年来,关于角膜塑形镜用于近视控制的研究较多,虽然角膜塑形镜控制近视进展的机制尚不明确,但有研究发现配戴角膜塑形镜后角膜中周部的基质层增厚^[39-40],推测角膜塑形镜控制近视的可能原因是增强了眼的生物力学性能从而更好地抵御眼球的扩张。研究发现,高度近视人群由于眼轴增长,巩膜变薄,导致巩膜硬度下降,而巩膜硬度系数 E 与 CH、CRF 呈正相关,因而角膜生物力学特性降低^[41]。近视、圆锥角膜的发生发展和角巩膜的区域性生物力学性能改变密切相关^[42-43]。

目前,角膜生物力学在近视方面的相关研究仅局限于近视程度与生物力学相关性的探讨^[44-46],多使用 ORA 测量 CH 和 CRF 等角膜生物力学参数。有研究表明,使用 ORA 测量近视眼 CH 下降,角膜厚度无变化,推测眼轴增长是引起角膜生物力学下降的主要因素^[47],但近视患者 CH 和 CRF 值均随 CCT 增加而增加^[48]。

4 小结

综上所述,角膜生物力学的检测手段日益更新,在眼科以及全身疾病的诊疗中应用日渐广泛,有望在不久的将来建立疾病相关的诊断及监测标准。

参考文献

- 曹雪倩,张章,王林农. 角膜生物力学测量及其临床应用新进展. 医学研究生学报 2016;29(3):319-322
- 吴东芳,邓应平. 角膜生物力学应用研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(9):1680-1682
- Vellara HR, Patel DV. Biomechanical properties of the keratoconic cornea; a review. *Clin Exp Optom* 2015;98(1):31-38
- Litwin KL, Moreira H, Ohadi C, et al. Changes in corneal curvature at different excimer laser ablative depths. *Am J Ophthalmol* 1991; 111(3):382-384
- Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(8):2244-2258
- Roberts CJ, Dupps WJ Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(6): 991-998
- 周海松,柴玉明,赵安利,等. 眼轴长度与角膜屈光度、近视度的相关分析. 现代诊断与治疗 2003;14(4):224-225
- Kling S, Ginis H, Marcos S. Corneal biomechanical properties from two-dimensional corneal flap extensometry; application to UV-riboflavin cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(8): 5010-5015
- Whitford C, Elsheikh A, 包芳军. 角膜生物力学检测方法介绍. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2014;16(5):257-262
- Luce DA. Determining *in vivo* biomechanical properties of the cornea

- with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(1): 156-162
- 李从谊,段宣初. ORA 眼反应分析仪的临床应用价值. 国际眼科杂志 2009;9(5):934-937
- 汪倩,王琳琳,张妍,等. 角膜生物力学特性的测量方法研究现状. 国际眼科杂志 2016;16(10):1840-1846
- McMonnies CW. Assessing corneal hysteresis using the ocular response analyzer. *Optom Vis Sci* 2012;89(3):E343-349
- 田磊,王丽强,孟晓丽,等. 应用可视化角膜生物力学分析仪评估不同阶段圆锥角膜生物力学特征. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2014;16(5):268-273
- 窦瑞,王雁,李华,等. 单纯近视患者 CorvisST 测定的角膜形变参数与角膜形态学参数的相关性. 中华实验眼科杂志 2016;34(9): 829-836
- 宋沙沙,李军,宋慧. 角膜生物力学测量研究进展. 中国实用眼科杂志 2015;33(11):1193-1196
- Shih PJ, Cao HJ, Huang CJ, et al. A corneal elastic dynamic model derived from Scheimpflug imaging technology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2015;35(6):663-672
- Hon Y, Lam AK. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optom Vis Sci* 2013;90(1):1-8
- Krueger R, Esteban JR. How might corneal elasticity help us understand diabetes and intraocular pressure? *J Refract Surg* 2007;23(1):85-88
- Seiler T, Huhle S, Spoerl E, et al. Manifest diabetes and keratoconus; a retrospective case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(10):822-825
- Wolffsohn J, Safeen S, Shah S, et al. Changes of corneal biomechanics with keratoconus. *Cornea* 2012;31(8):849-854
- Seymenoglu G, Baser EF, Zerdecı N, et al. Corneal Biomechanical Properties during the Menstrual Cycle. *Curr Eye Res* 2011; 36(5): 399-403
- Gatinel D, Chaabouni S, Adam P, et al. Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap. *J Refract Surg* 2007;23(1):76-84
- Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66(1):97-103
- Kymionis GD, Tsoularnas KI, Grentzelos MA, et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):671-675
- Forbes M, Pico G Jr, Grolman B. A noncontact applanation tonometer. Description and clinical evaluation. *Arch Ophthalmol* 1974; 91(2):134-140
- Broman A, Congdon N, Roche KB, et al. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma* 2007; 16(7):581-588
- Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):868-875
- Chansangpetch S, Panpruk R, Manassakorn A, et al. Impact of Myopia on Corneal Biomechanics in Glaucoma and Nonglaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(12):4990-4996
- 林琳,宋宗明,游逸安. 近视屈光度与眼轴长度的相关性分析. 浙江临床医学杂志 2007;9(2):173-174

- 31 胡文政,褚仁远. 近视眼巩膜的变化及其发生机制. 眼视光学杂志 2001;3(1):56-59
- 32 Xu S, Xu A, Tao A, *et al.* Corneal biomechanical properties and intraocular pressure in high myopic anisometropia. *Eye Contact Lens.* 2010;36(4):204-209
- 33 Lim L, Gazzard G, Chan YH, *et al.* Cornea biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3852-3857
- 34 杨铮,雷方,周瑞雅,等. 眼压在儿童不同程度近视和眼轴变化中的作用. 中华实验眼科杂志 2016;34(7):635-638
- 35 孙倩,周跃华. 远视眼与近视眼角膜生物力学研究及眼压的比较. 眼科新进展 2014;34(10):971-974
- 36 邓铮铮,张晶,周跃华. 近视性屈光参差患者双眼角膜生物力学及眼压特点的研究. 眼科 2011;20(2):116-120
- 37 Nomura H, Ando F, Niino N, *et al.* The relationship between intraocular pressure and refractive error adjusting for age and central corneal thickness. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004;24(1):41-45
- 38 Song SS, Li J, Song H. Effects of axial length and corneal curvature on corneal biomechanics in elderly population. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(5):802-808
- 39 Binder PS, May CH, Grant SC. An evaluation of orthokeratology. *Ophthalmology* 1980;87(8):729-744
- 40 Swarbrick HA, Wong G, O'Leary DJ. Corneal response to orthokeratology. *Optom Vis Sci* 1998;75(11):791-799
- 41 高韶晖,方梦园,李士清,等. 角膜生物力学与角膜物理特性及眼前段结构的相关研究. 中国实用眼科杂志 2015;33(12):1341-1344
- 42 Mcbrien N, Jobling A, Gentle A. Biomechanics of the sclera in myopia: extracellular and cellular factors. *Optom Vis Sci* 2009;86(1):E23-30
- 43 Piñero D, Alio J, Barraquer R, *et al.* Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):1948-1955
- 44 Tian L, Huang Y, Wang L, *et al.* Corneal biomechanical assessment using corneal visualization scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes. *J Ophthalmol* 2014;2014:147516
- 45 Prata T, Sousa A, Filho CG, *et al.* Assessment of corneal biomechanical properties and intraocular pressure in patients with rheumatoid arthritis. *Can J Ophthalmol* 2009;44(5):602
- 46 Bueno-Gimeno I, España-Gregori E, Gene-Sampedro A, *et al.* Relationship among corneal biomechanics, refractive error, and axial length. *Optom Vis Sci* 2014;91(5):507-513
- 47 许爱琴,方海珍. 近视性高度屈光参差眼屈光参数和角膜生物学参数的研究. 中国实用眼科杂志 2011;29(10):1014-1017
- 48 邓铮铮,李仕明,周跃华,等. 近视人群角膜生物力学特性的变化及其影响因素. 中华实验眼科杂志 2016;34(9):842-846